
HOE BEZORGEN “BADZOUTEN” FUIFGANGERS EEN ROES?

Astrid Van den broecke, tweede bachelor geneeskunde Universiteit Gent

Paul Calle, urgentiearts Algemeen Ziekenhuis Maria Middelaars Gent; hoofddocent Universiteit Gent

Inleiding

De drugwereld is continu in evolutie. Sommige gebruikers willen wel eens iets nieuw, de producenten zoeken naar achterpoortjes in de wet en de wetgever probeert gelijke tred te houden met de evoluties op het terrein. Volgens de Belgische en internationale wetgeving was een stof een illegale drug als ze opgenomen was in een nominatieve lijst van moleculen. Door een lichte aanpassing aan de chemische structuur kon bijgevolg een legale molecule gefabriceerd worden met een min of meer analoge werking. De namen die aan dergelijke stoffen gegeven worden, zijn veelzeggend: legal highs, smart drugs, designer drugs, research chemicals,... Ter illustratie vermelden we dat in 2011 en 2012 wereldwijd respectievelijk 49 en 73 nieuwe psycho-actieve stoffen gevonden werden. Deze nieuwe moleculen stellen de problemen die inherent zijn aan alle illegale drugs: ongekende hoeveelheid van de actieve stof, accidentele of doelbewuste vermenging met andere actieve stoffen en foute labelling. Daar bovenop zijn er bij deze nieuwe psycho-actieve stoffen vraagtekens rond de farmacokinetiek (i.e. snelheid waarmee de effecten optreden, de duur van de effecten en eventuele interacties met alcohol, geneesmiddelen en illegale drugs) en vooral de aard van de effecten en neveneffecten. [1]

Vanaf 2014 zal de Belgische wetgeving echter niet alleen vertrekken van een opsomming van illegale moleculen, maar ook van een lijst van chemische basisstructuren. Daardoor worden alle nieuwe psycho-actieve chemische varianten sowieso illegaal. [2,3]

In deze bijdrage wordt een specifieke subgroep van de nieuwe psycho-actieve stoffen besproken: de cathinonen.

Wat zijn cathinonen?

Cathinone is de voornaamste psycho-actieve stof van de khat-plant (*Catha Edulis*) die in Oost-Afrika en Zuid-Arabië groeit. Vooral in Ethiopië en Yemen worden khat-bladeren massaal gekauwd voor het mild euforiserend en stimulerend effect. Omdat cathinone enkel in vers geplukte jonge blaadjes in voldoende hoeveelheid aanwezig is om een significant effect te bekomen, is het gebruik grotendeels beperkt tot de streken waar de khat-plant geteeld wordt.

Cathinone heeft een amfetaminestructuur met een keton in de zijketen. Reeds in 1928 en 1929 werden derivaten gesynthetiseerd: methcathinone en mephedrone. Enkele derivaten werden medisch getest als antidepressivum, anorecticum en neurostimulator. Enkel bupropion (Wellbutrin®) wordt heden gebruikt bij depressie en rookstop. De voornaamste reden voor het beperkte medisch gebruik is het sterk verslavende effect.

Vanaf 2004 worden synthetische varianten online aangeboden, en vanaf 2007 vindt men op internetfora verslagen van gebruikers. De cathinonen waren initieel vooral beschikbaar als witte of bruine kristallen of poeder, waardoor ze in de Verenigde Staten de straatnaam “bath salts” kregen. De “badzouten” worden ook verkocht als tabletten en capsules. De belangrijkste cathinonen zijn mephedrone, methylone, butylone en 3,4-methylenedioxypyrovaleron (MDPV). Deze worden al dan niet gecombineerd verkocht met daarbij eventueel de toevoeging van andere stoffen. In Europa werden al meer dan 30 verschillende gesynthetiseerde cathinonen gevonden en er worden nog steeds nieuwe derivaten ontwikkeld om de wetgeving te ontlopen. [4–6]

Werkingsmechanisme

De cathinonen diffunderen door de bloed-hersenbarrière. Daar beïnvloeden ze, net zoals amfetamine (“speed”) en 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA of

“ecstasy”) en cocaïne, transportsystemen voor mono-amines zoals dopamine, noradrenaline en serotonine. Hierdoor stijgt de concentraties van deze neurotransmitters ter hoogte van de synaptische spleet en treedt een stimulerend sympathicomimetisch effect op, vooral op psychomotorisch vlak. De relatieve affiniteit voor de verschillende transportsystemen verschilt van molecule tot molecule, zodat gebruikers melding maken van verschillen tussen de verschillende cathinonen en tussen cathinonen, MDMA en cocaïne. [4–6]

Farmacokinetiek

Synthetische cathinonen worden vooral gesnoven en ingeslikt. Eerder uitzonderlijk wordt gekozen voor een intraveneuze, intramusculaire of subcutane injectie, inhalatie of opname via de slijmvliezen van mond, rectum of oog.

Na het kauwen van khat-blaadjes wordt cathinone vooral via de mondmucosa opgenomen; in mindere mate is er resorptie via de maag en de dunne darm. De snelheid waarmee het piek-effect bekomen wordt, is ongeveer 130 minuten bij kauwen van blaadjes en 70 minuten na orale inname van een capsule. Cathinone wordt afgebroken in de lever met een belangrijke “first-pass metabolisatie”. Dit betekent dat een groot deel van het oraal ingenomen actief product bij opname vanuit maag en darm niet kan circuleren in het lichaam omdat het reeds gemetaboliseerd wordt bij de eerste passage over de lever. Daarom moet, om eenzelfde effect te bekomen, de hoeveelheid actieve stof bij orale inname duidelijk hoger zijn dan bij kauwen waarbij de opname gebeurt via de mondmucosa. Er zijn meerdere metabolieten met een wisselende activiteit die vooral via de nieren uitgescheiden worden. Slechts 2 tot 7% van cathinone wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden. Het half-leven van cathinone is 1,5 uur en 5,2 uren voor cathine (een minder krachtige metaboliet).

Informatie in verband met farmacokinetische parameters bij de mens van de synthetische varianten zijn vooral beschikbaar via internet-rapporten van gebruikers. Wegens onzekerheden rond enerzijds de zuiverheid en de dosis van het ingenomen product en anderzijds het observatievermogen van de gebruikers zijn dergelijke gegevens enkel richtinggevend. Dierexperimenteel werk levert ook relevante gegevens op, maar extrapolatie naar de mens blijft moeilijk. Hoewel vergelijkende humane

studies ontbreken, mag men aannemen dat er klinisch relevante verschillen zijn tussen de verschillende cathinonen.

Bij insufflatie van 25 tot 75 mg mephedrone ontstaat het psycho-actieve effect na enkele minuten, en houdt het minder dan 1 uur aan. Bij orale inname van 150 tot 250 mg rapporteren gebruikers 45 minuten tot 2 uren tot het begin van de gewenste effecten en een aanhoudend effect gedurende 2 tot 4 uren. Door een combinatie van snuiven en slikken beoogt de gebruiker zowel een snel als een langdurig effect. Bij intraveneus gebruik treedt de piek van de effecten op na 10 tot 15 minuten en blijft dit 30 minuten aanhouden.

Bij oraal gebruik van MDPV treedt het effect pas op na 60 tot 90 minuten, en houdt het 6 tot 8 uren aan.

De metabolisatie van de cathinonen in het menselijk lichaam is slechts gedeeltelijk ontrafeld. Belangrijk is in elk geval de omzetting in de lever tot allerlei metabolieten met een wisselende psycho-actieve werking. Verschillen op het vlak van de snelheid van de omzetting in de lever, de intrinsieke psycho-actieve werking van de gevormde metabolieten en de snelheid van de renale eliminatie van de actieve metabolieten helpen de wisselende farmacokinetische parameters van de verschillende badzouten verklaren. Bijkomende elementen zijn de wisselende eiwitbinding en de doorgankelijkheid van de bloed-hersenbarrière. Dergelijke farmacokinetische verschillen zijn klinisch belangrijk, vooral bij “first time users” of bij “ervaren” gebruikers die door omstandigheden ongewild een andere variant gebruiken. Concreet schuilt het grootste gevaar in een overdosis door het gebruik van een variant met “slow onset”. De gebruiker denkt immers dat de ingenomen dosis te laag is en neemt daarom een extra dosis of een andere stimulerende drug waardoor een cumulatief effect ontstaat. [4–6]

Nagestreefde effecten

Gebruikers vergelijken de effecten van badzouten vaak met deze van de party drugs cocaïne en MDMA. De gewenste effecten zijn voornamelijk verhoogde alertheid en bewustzijn, meer energie en motivatie, euforie, opwindings, verbeterde stemming, openheid in communicatie, verhoogde intensiteit van zintuiglijke ervaringen, en matige seksuele opwindings. [4–6]

Ongewenste effecten

Badzouten veroorzaken ook allerlei ongewenste effecten. Deze zijn van cardiovasculaire, cognitieve, psychiatrische, neurologische, perceptuele, hematologische en gastro-intestinale aard. De meest voorkomende zijn sympathicomimetische toxiciteit met tachycardie, hypertensie, pijn op de borst, hyperthermie, slapeloosheid, agressie, bruxisme (i.e. tandenknarsen), hallucinaties, psychose en verwardheid. [4–6] Twee case series rapporteerden bij respectievelijk 46% en 63% van de gebruikers tachycardie, 37% en 66% agitatie, 19% en 23% hypertensie, 18% en 40% hallucinaties, en 6% en 23% slaperigheid. [7,8] 29% van de gebruikers had tremoren of een epileptische aanval en 20% had paranoïde wanen. [8] De intensiteit van bovengenoemde effecten was bij 14% van de gebruikers laag, bij 43% gemiddeld en bij 8% hoog. [7] Bij hoge dosissen, meerdere dosissen in eenzelfde sessie of bij gebruikers met psychische kwetsbaarheid werden de meeste psychotische stoornissen gemeld na inname. [6] Extreme case-reports van psychotische opstoten zijn: achterlaten van een 2-jarig kind op een autosnelweg omdat "het kind bezeten was door demonen", schieten op ingebeelde personen of demonen, inslaan van ramen en aansluitend met blote voeten door gebroken glas lopen, kannibalisme en zelfmoord door schotwonde. [5] Bij gelijktijdig gebruik van antidepressiva uit de groep van de selectieve serotonine-heropnameremmers (zoals SipralaxR, ProzacR, SerlainR en SeroxatR werden gevallen van het serotonine syndroom (i.e. hyperthermie, hyperreflexie, agitatie en spiertrekkingen) gerapporteerd. In 2011 werden in het Verenigd Koninkrijk 128 doden toegeschreven aan mephedrone (evenwel vaak in combinatie met andere drugs gebruikt zodat het aandeel van mephedrone veelal onduidelijk is). [6] Uit bevragingen van gebruikers blijkt ook een sterk verslavend effect. Ongeveer 50% meldt dat ze een drang voelen om steeds weer nieuwe doses in te nemen zodat ze uiteindelijk de drug ononderbroken gebruiken gedurende meer dan 48 uren. Dagelijkse inname werd gevonden bij 4% van de gebruikers. Vaak is hierbij een steeds hoger dosis nodig om een analoog effect te bekomen. Lichaamlijke afhankelijkheid wordt slechts uitzonderlijk gerapporteerd. [4,6] In Oost-Europa werd na langdurig intraveneus gebruik van methcathinone parkinsonisme vastgesteld. [5]

Epidemiologie

Betrouwbare gegevens over (frequent) gebruik zijn niet beschikbaar. Vooral enquêtes geven inzicht in de omvang van het probleem, maar ook de statistieken van spoedgevallendiensten, antigifcentra en politie leveren bruikbare data op. De cijfers verschillen heel sterk van regio tot regio, en van periode tot periode. Uiteraard heeft dit te maken met een mix van factoren zoals de legale status van het product, de prijs, modetrends in het lokale uitgangsmilieu, (on)beschikbaarheid van de verschillende party drugs en berichtgeving rond dodelijk gebruik. [1] Een publicatie uit 2010 vermeldt dat 41% van discotheekbezoekers in het Verenigd Koninkrijk ooit methedrone gebruikt had en dat 14% de drug wekelijks innam. Onder Schotse studenten had in 2010 20% ooit mephedrone gebruikt en gebruikte 4% dagelijks. In de Verenigde Staten van Amerika noteerde men in 2011 in de spoedgevallendiensten 2,5 miljoen contacten omwille van druggebruik; bij 23 000 (0,9%) waren badzouten betrokken. In een Finse studie bij gedrogeerde autobestuurders uit 2011 bleek 9% van de urine-analyses positief voor MDPV. [4,5,9] Voor Vlaanderen hebben we cijfermateriaal uit het uitgaansmilieu via het onderzoek van de Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen (VAD). In 2012 gebruikte slechts 0,2% regelmatig mephedrone, en had slechts 0,7% die drug ooit gebruikt. Analoge cijfers waren 1,7% en 11,9% voor cocaïne, 2,1% en 14,7% voor MDMA en 14,0% en 18,4% voor cannabis. [1] In het kader van de Global Drug Survey (i.e. een vrijwillige online bevraging in verband met druggebruik in Europa) bleek in november 2013 dat 3,6% van "research chemicals / legal highs" gebruikt had; het gebruik van badzouten werd niet specifiek bevraagd. [10]

Implicaties voor spoedgevallendiensten in Vlaanderen

Artsen en verpleegkundigen van spoedgevallendiensten moeten in eerste instantie vertrouwd zijn met intoxicaties met party drugs. Zij moeten het klinisch beeld herkennen en de basisprincipes van de behandeling kennen. Voor de cathinonen zijn het klinisch beeld en de therapie niet fundamenteel verschillend van een cocaïne- of MDMA-overdosis. De behandeling steunt bijgevolg sterk op benzodiazepines en hydratatie, met de nodige aandacht voor hyperthermie en orgaanschade.

Voor een verfijnde diagnostiek kan men veelal niet terugvallen op de routine-drugscreening van het eigen klinisch laboratorium; het merendeel van de cathinonen wordt niet gedetecteerd. Daarom is het belangrijk om de patiënt en/of begeleiders zo grondig mogelijk te bevragen in verband met de ingenomen producten. Problematisch hierbij is dat zelfs goed geïnformeerde gebruikers nooit 100% zekerheid hebben over de samenstelling van het gebruikte product en dat er allerlei straatnamen circuleren. [1,6]

Bij intoxicaties met nieuwe/ongekende producten of bij casussen met atypische of extreme klinische presentaties is het belangrijk om bloed- en urinstalen bij te houden voor toxicologisch onderzoek in gespecialiseerde laboratoria. Wanneer men bij dergelijke patiënten poeders of pillen vindt, moeten die ook doorgestuurd worden voor verder onderzoek. Via dergelijk gespecialiseerd onderzoek kan immers vroegtijdig een nieuwe en potentieel gevaarlijke drug opgespoord worden. Via het Belgian Early Warning System on Drugs van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid worden dan alerts gestuurd naar de spoedgevallendiensten, en kan eventueel de bevolking gewaarschuwd worden.

Referenties

1. Peeters H. Dossier: nieuwe psycho-actieve stoffen. Uitgave van Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen, Brussel, 2013
2. Wet van 7 februari 2014 tot wijziging van de wet van 27 februari 1921 betreffende het verhandelen van gifstoffen, slaapmiddelen en verdovende middelen, psychotrope stoffen, ontsmettingsstoffen en antiseptica en van de

stoffen die kunnen gebruikt worden voor de illegale vervaariging van verdovende middelen en psychotrope stoffen. Belgisch Staatsblad 10 maart 2014; 20376-7

3. Koninklijk besluiten van 22 januari 1998, 13 juni 2010 en 20 maart 2013 tot houdende regeling van sommige psychotrope stoffen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies. Beschikbaar via http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=1998012251&table_name=wet (laatst geconsulteerd op 22 april 2014)

4. Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol* 2012; 8: 33-42

5. Capriola M. Synthetic cathinone abuse. *Clin Pharmacol* 2013; 5: 109-15

6. Zawilska JB, Wojcieszak J. Designer cathinones – an emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Sci Int* 2013; 231: 42-53

7. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency department visits after use of a drug sold as "bath salts" – Michigan, November 13, 2010 – March 31, 2011. *MMWR* 2011; 60: 624-7

8. Forrester MB. Synthetic cathinone exposures reported to Texas Poison Centers. *Amer J Drug Alcohol Abuse* 2012; 38: 609-15

9. Preidt R. "Bath salts" drugs led to 23,000 ER visits in one year: U.S. report. Beschikbaar via <https://broadneckrx.net/article.php?id=680176> (laatst geconsulteerd op 22 april 2014)

10. Global Drug survey: 's Werelds grootste drugsonderzoek: de Belgische resultaten. Beschikbaar via <http://www.hogent.be/www/assets/File/140313-Drugonderzoek.pdf> (laatst geconsulteerd op 22 april 2014)